

УДК 543.544.45

РАЗДЕЛЕНИЕ ТАУТОМЕРНЫХ ФОРМ КЕТАМИНА МЕТОДОМ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Ю.Г.Слизов, М.А.Гавриленко, А.Г.Лосев
Томский государственный университет
634050, Томск, пр.Ленина, 36
miki@chem.tsu.ru

Поступила в редакцию 24 марта 2003 г.

Исследовано разделение таутомерных форм кетамина методом газовой хроматографии на хелатсодержащих сорбентах. Показано, что разделение енольной и кетонной форм вещества связано со специфическими взаимодействиями на поверхности неподвижной фазы, зависящими от природы модифицирующего хелата.

Слизов Юрий Геннадьевич - декан химического факультета Томского государственного университета (ТГУ), кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ТГУ.

Область научных интересов: газовая хроматография, хелатсодержащие сорбенты.

Автор 164 работ.

Гавриленко Михаил Алексеевич - кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ТГУ

Область научных интересов: газовая хроматография, теория сорбции на неоднородной поверхности, новые сорбционные материалы

Автор 108 работ.

Лосев Алексей Геннадьевич - аспирант кафедры органической химии ТГУ.

Область научных интересов: газовая хроматография, новые сорбционные материалы.

Автор 14 работ.

Гидрохлорид 2-метиламино-2-(2-хлорфенил) циклогексанон (кетамин) является малотоксичным препаратом с сильными анальгетическими и галлюциногенными свойствами короткого действия. Незначительное привыкание при постоянном применении привело к широкому использованию кетамина в медицинской практике [1]. Большинство опубликованных работ по исследованию свойств кетамина посвящены его трансформации в организме, причем отмечено, что енольная форма кетамина склонна к образованию более обширного круга метаболитов по сравнению с кетонной формой [2-4]. Исследование состава кетамина проводится методами ПМР [5], полярографии [6] и газовой хроматографии [7]. Ранее нами показано, что модифицирование сорбентов и жидких фаз внутрикомплексными соединениями металлов влияет на их хроматографические свойства [8,9] и, в частности, увеличивает селективность по отношению к кислородсодержащим соединениям [10]. В данной работе хелатсодержащие сорбенты применены для разделения таутомерных форм кетамина с целью его аналитического контроля методом газовой хроматографии.

Экспериментальная часть

Работа проведена на газовом хроматографе "Хром-5" с пламенно-ионизационным детектором, стальными колонками длиной 0,5-1,2 м и внутренним диаметром 3 мм. Диапазон рабочих температур термостата составлял 150-190°C.

Сорбенты приготовлены на основе силикагеля марки силипор 075 с удельной поверхностью 50 - 115 м²/г и средним радиусом пор 30 нм. Комбинированная стационарная фаза с комплексами металлов нанесена испарением из растворителя [11]. Затем сорбент выдерживали в сушильном шкафу в течение 4 часов при температуре 70°C и после наполнения колонки проводили кондиционирование в течение 10 часов при 160°C в токе гелия. Концентрация привитых комплексов составила 5 % по массе.

Результаты и обсуждение

Исследованы возможности для разделения таутомерных форм кетамина комбинированных

стационарных фаз на основе ПМС 100 и SE-30, модифицированных ацетилацетонатами (*acac*) и диметилглиоксиматами (*dmgl*) алюминия, европия, меди, никеля и цинка. На стационарных фазах: а) ПМС 100 и Ni(*dmgl*)₂; б) SE 30 и Eu(*acac*)₃; в) SE 30 и Cu(*acac*)₂ получено воспроизводимое разделение хроматографического пика кетамина. На других исследованных, в том числе немодифицированных, фазах разделение не наблюдалось.

Исследование электронных спектров показало присутствие в модельном растворе этанола енольной и кетонной форм кетамина. Последовательность элюирования определена методом химического вычитания. Внесение в анализируемый раствор гидросульфита натрия существенно снизило площадь первого пика, что позволяет соотнести его с кетонной формой [12]. Таким образом, на указанных фазах было достигнуто разделение таутомерных форм. Разделение воспроизведено в различных условиях (см. таблицу)

Таблица

Параметры разделения кетонной и енольной форм кетамина в различных растворах на хелатсодержащих стационарных фазах

Сорбент	T, °C	K _c	K	C, % (этанол)	C, % (этилацетат)	C, % (вода)
ПМС 100 + Ni(<i>dmgl</i>) ₂	170	0,57	3,7	12,3±0,3	8,5±0,2	7,6±0,3
	180	0,55	2,0	12,8±0,6	9,0±0,4	8,1±0,2
	190	0,49	1,6	11,9±0,2	9,1±0,7	8,0±0,2
SE 30 + Eu(<i>acac</i>) ₃	160	0,72	1,4	15,7±0,5	11,7±0,5	9,7±0,5
	170	0,74	1,4	15,5±1,0	11,6±0,3	8,5±1,1
	180	0,86	1,5	16,0±1,7	11,7±2,4	11,0±2,3
SE 30 + Cu(<i>acac</i>) ₃	190	0,67	1,3	14,1±0,9	11,3±0,4	9,2±0,5
	160	0,69	1,8	13,2±0,7	12,5±0,5	8,2±0,6
	170	0,71	1,7	12,3±0,6	12,3±0,3	8,6±0,7
	180	0,66	1,5	12,5±0,8	12,2±0,3	8,3±0,6
	190	0,55	1,5	12,4±0,5	12,1±0,3	9,3±0,6

Примечания. K_c - селективность стационарной фазы; K - степень разделения енольной и кетонной форм; C, % - концентрация енольной формы; T - температура термостата хроматографа.

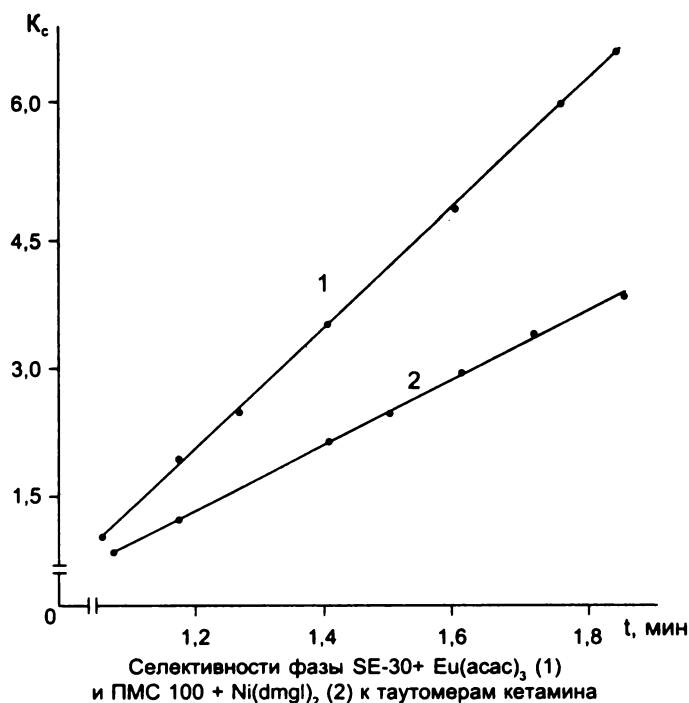
Модифицирование стандартных фаз хелатами металлов повысило их селективность по отношению к сорбату и привело к возможности разделения енольной и кетонной форм препарата кетамина. Максимальной селективностью обладает неподвижная фаза с ацетилацетонатом европия при 160 °C. Кроме того, небольшое время удерживания за счет использования колонки с этой фазой позволяет завершить определение за 3 мин.

Возможность использования стационарных

фаз, модифицированных внутрикомплексными соединениями, подтверждается также линейностью зависимости селективности сорбентов (K_c) от отношения исправленных параметров удерживания (см. рисунок).

При температурах ниже 150°C пики становятся асимметричными и размытыми, что затрудняет расчеты.

Проведено газохроматографическое определение кетонной и енольной форм кетамина в различных растворителях: этанол, гексан, этилаце-



тат, бензол, хлороформ. Разделение пика кетамина зафиксировано при использовании этанола и этилацетата, причем соотношение площадей пиков отличалось от полученного при исследовании водного раствора. Максимальное количество енольной формы 16% определено в этаноле, что соответствует представлениям о влиянии полярных растворителей на keto-енольное равновесие.

Работа поддержана грантом РФФИ 01-03-33082.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.А. Лекарственные средства. Вильнюс: ЗАО Гамта, 1994. С.152.
2. Leung L.Y. Comparative pharmacology ketamine and its two principal metabolites, norketamine and (Z)-6-hydroxynorketamine / L.Y.Leung, T.A.Bailhe // J. Med. Chem., 1986. V.29, №11. P.2396-2399.
3. Савчук С.А. Хромато-масс-спектрометрическое определение продуктов биотрансформации анестезирующего препарата кетамин / С.А.Савчук, Е.С.Бродский, Б.А.Руденко и др. // Журн. аналит. химии. 1997. Т.52, №12. С.1299-1311.
4. Thurkauf A. Synthesis, phencyclidine-like pharmacology and antiischemic potential of meta-substituted 1-(1-phenylcyclohexyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridines / A.Thurkauf, B.Costa, M.Mattson et al. // J. Med. Chem., 1990. V.33, №8. P.2211-2215.
5. Edafiogho I.O. Nuclear magnetic resonance studies of anticonvulsant enamines / I.O.Edafiogho, J.A.Moore, M.S.Alexander et al.// J. Pharm. Sci. 1994. V.83, №8. P.1155-1170.
6. Oelschlaeger H. Analysis of drugs by polarographic methods. XXI. Polarographic determination of ketamine injections / H.Oelschlaeger, T.El-Hossny // J. Arch. Pharm. 1983. V.316, №5. P.412-421.
7. Adams J.D. Derivatization of chiral amines with (S,S)-N-Trifluoroacetylproline anhydride for GC estimation of enantiomeric composition / J.D.Adams, T.F.Woolf, A.J.Trevor et al. // J. Pharm. Sci. 1982. V.71, №6. P.658-661.
8. Слизов Ю.Г. Газохроматографические свойства силохрома со слоями диметилглиоксимата и ацетилацетоната никеля на поверхности / Ю.Г.Слизов, М.А.Гавриленко // Журн. аналит. химии. 2001. Т.56, №6. С.638-642.
9. Слизов Ю.Г. Изменение хроматографических свойств поверхностно-привитых слоев хелатов металлов при использовании паров воды как элюента / Ю.Г.Слизов, М.А.Гавриленко // Журн. физ. химии. 2001. Т.75, №10. С.1864-1866.
10. Слизов Ю.Г. Комплексообразование с участием хелатов металлов на границе раздела фаз в газовой хроматографии / Ю.Г.Слизов, М.А.Гавриленко // Журн. коорд. хим. 2002. Т.28, №10. С.783-800.
11. Слизов Ю.Г. Хроматографические свойства силикагеля модифицированного некоторыми хелатными соединениями / Ю.Г.Слизов, М.А.Гавриленко, А.А.Борболин // Журн. физ. химии. 1999. Т.73, №11. С.2032-2036.
12. Березкин В.Г. Химические методы в газовой хроматографии. М.: Химия, 1980. 158 с.

* * * * *

SEPARATION OF THE TAUTOMERIC FORM OF KETAMINE BY COMPLEXATION GAS CHROMATOGRAPHY

J.G.Slizhov, M.A.Gavrilenko, A.G.Losev

Separation of tautomeric forms of a ketamine by a method of a gas chromatography with a chelate containing sorbents was investigated. It is shown, that separation of enole and ketonic forms of substance is connected to specific interactions on a surface of the stationary phase and nature modified chelate.